

Ograniczenie ekspresji PCSK9 nowym sposobem zwalczania hipercholesterolemii

Reduction of PCSK9 expression – a novel lipid lowering therapy

Bartosz Szostak, Filip Machaj, Jakub Rosik, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

We współczesnym świecie zaburzenia gospodarki lipidowej to coraz powszechniejszy problem prowadzący do poważnych chorób układu sercowo-naczyniowego. W ciągu ostatnich lat opracowano nowe środki do leczenia zaburzeń lipidowych. Inhibitory PCSK9 poprzez oddziaływanie na wątrobowy metabolizm lipoprotein zmniejszają stężenie frakcji LDL w surowicy. Alirokumab i ewolokumab w połączeniu ze statynami i dietą poprawiają stan kliniczny pacjentów z ciężkimi odmiannami hiperlipidemii. Efektywność tych leków wynika z zablokowania funkcji PCSK9. Przekłada się to na większą ekspresję receptorów dla LDL na powierzchni komórki, czego konsekwencją jest zwiększony wychwyt lipoprotein z osocza. Wyniki licznych prowadzonych w ostatniej dekadzie badań wydają się uzasadniać pokładane w lekach nadzieje. (*Farm Współ 2018; 11: 215-219*)

Słowa kluczowe: PCSK9, hipercholesterolemia, nowoczesna terapia

Abstract

Hyperlipidemia has emerged over the last decades as one of the most prevalent health problems, leading to severe cardiovascular diseases. In recent years, scientists have been trying to develop new drugs to treat hyperlipidemia. PCSK9 inhibitors reduce serum LDL levels by influencing liver lipoprotein metabolism. Alirocumab and evolocumab, in combination with statins and diet, have been shown to improve the clinical outcomes of patients with severe hypercholesterolemia. Efficacy of these drugs is attributed to the inhibition of PCSK9 function. It leads to greater LDL receptor expression and, as a result, increase in lipoprotein endocytosis. Results of clinical trials over the last ten years have been promising and seem to justify the hope placed in these new drugs. (*Farm Współ 2018; 11: 215-219*)

Keywords: PCSK9, hypercholesterolemia, novel therapy

Wstęp

Zgodnie z klasyfikacją Fredericksona wzrost stężenia lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*; LDL) jest charakterystyczny dla II rodzaju zaburzeń lipidowych. Według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) stężenie LDL we krwi u osoby bez dodatkowych czynników ryzyka miażdżycy nie powinno przekraczać 3 mmol/L (115 mg/dL) [1]. Stężenie wyższe powoduje wzrost cholesterolemii, co zgodnie z kartą Pol-SCORE wpływa na zwiększenie 10-letniego ryzyka zgonu sercowego.

Wg NATPOL 2011 zbyt wysokie stężenie LDL to problem 57,8% Polaków w wieku 18-79 lat.

W obecnej terapii zaburzeń lipidowych szczególnie istotne są statyny, czyli inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A. Poza nimi stosowane są leki wpływające na wchłanianie cholesterolu w jelicie – ezetymib, żywice jonowymienne wiążące kwasy żółciowe (kolesewelam), substancje aktywujące receptory aktywowane proliferatorami peroksosomów (PPARα) – fenofibrat. Poza Europą korzysta się także z hipolipemizującego działania kwasu nikotynowego.

Wspomniane badanie NATPOL 2011 wykazało, że obecnie stosowane leczenie przynosi efekty zaledwie u 8% Polaków. W ostatnim czasie przemysł farmaceutyczny zaoferował nowe grupy leków – stosowany w homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej inhibitor mikrosomalnego białka transportującego trójglicerydy (TG) – lomitapid, a także inhibitory PCSK9.

PCSK9 (konwertaza probiałkowa typu 9 o aktywności subtylizyny/keksyny; ang. *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) to ważne w metabolizmie lipoprotein LDL białko. Występuje głównie na hepatocytach, a jego zadaniem jest zmniejszanie ekspresji receptorów dla LDL [2]. Dochodzi do tego poprzez związanie i endocytozę receptora oraz jego lizosomalną degradację w hepatocytach. W podobny sposób dochodzi także do degradacji krążących receptorów dla LDL [3].

Zmniejszenie ekspresji receptorów dla LDL prowadzi do zmniejszenia wychwytu tych lipoprotein z krwiobiegu, co zwiększa stężenie LDL we krwi.

PCSK9 działa poprzez białko wiążące sekwencje odpowiedzi na sterole 2 (ang. *sterol regulatory element binding protein-2*; SREBP-2). Niskie stężenie cholesterolu w komórce prowadzi do aktywacji tego białka, co poprzez wzrost ekspresji receptora LDL zwiększa pobór cholesterolu z krwi. Białko to równolegle indukuje PCSK9. Równoczesna aktywacja przeciwnych mechanizmów czyni z SREBP-2 ważny regulator stężenia LDL w surowicy i cholesterolu w komórce [4,5].

Zaburzenie funkcji PCSK9 prowadzące do zwiększonej degradacji receptorów dla LDL jest jedną z genetycznie uwarunkowanych przyczyn choroby wieńcowej.

Ograniczenia związane z terapią statynami – nietolerancja statyn, nieskuteczność takiej terapii w ciężkiej, przede wszystkim rodzinnej hipercholesterolemii lub nieosiągnięcie docelowego stężenia LDL to wskazania do włączenia do terapii innych leków. Poznanie mechanizmu działania PCSK9, a także odkrycie, wpływu mutacji genu kodującego PCSK9 na stężenie frakcji LDL w osoczu, spowodowały rozwój różnych metod mających na celu ograniczenie podwyższającego stężenie LDL w surowicy działania PCSK9.

W tym celu brane są pod uwagę metody molekularne, blokujące ekspresję genów dla PCSK9, a także różne cząsteczki mogące ograniczyć wiązanie PCSK9 z receptorem dla LDL (ang. *low-density lipoprotein receptor*; LDL-R) [6,7].

Farmakodynamika

Najbardziej obiecującą metodą wydaje się wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych wiążących PCSK9 [6]. To połączenie uniemożliwia oddziaływanie PCSK9 z LDL-R, co skutkuje ograniczeniem degradacji receptorów, a co za tym idzie zwiększoną ich gęstością. Powoduje to zwiększenie wychwytu i degradacji cząsteczek LDL przez wątrobę i spadek stężenia tej frakcji cholesterolu we krwi [8,9].

Na szczególną uwagę zasługują trzy przeciwciała – alirokumab i ewolokumab, które zostały zatwierdzone do użycia przez amerykańską FDA (ang. *Food and Drug Administration*) oraz EMA (ang. *European Medicines Agency*) Europejską Agencję Leków, a także bococizumab, który jest w trakcie badań klinicznych [6].

Farmakokinetyka

Alirokumab podawany w iniekcjach podskórnych osiągał maksymalne stężenia w surowicy, w czasie od 3 do 7 dni, w zależności od miejsca podania. Przy dawkowaniu 75 mg bądź 150 mg co dwa tygodnie, średni czas półtrwania leku w organizmie wynosił od 17 do 20 dni [6]. Po podaniu pojedynczej dawki czas półtrwania leku wynosił od 5 do 7 dni [6,10]. Stężenie leku w stanie stacjonarnym w organizmie ustalało się średnio po 3-4 dawkach. Maksymalna redukcja frakcji wolnej PCSK9 następowała już w 3-4 dobie po podaniu pojedynczej dawki 75 mg leku, zaś przy tej samej dawce maksymalna redukcja LDL następowała około 15 dnia po podaniu. Podczas III fazy badań klinicznych alirokumab dawkowany raz na dwa tygodnie 75 mg podtrzymywał obniżone stężenia LDL przez okres 12 tygodni [6,10].

Ewolokumab jest lekiem podawanym podskórnie, charakteryzującym się nieliniową farmakokinetyką. Maksymalne stężenie w surowicy ustala się po 3-4 dniach od podania pojedynczej dawki leku, a czas półtrwania wynosi 11-17 dni. Maksymalna redukcja stężenia LDL przy podawaniu 420 mg ewolokumabu co 4 tygodnie osiągnięta jest w drugim tygodniu terapii. Jest ona zbliżona do tej uzyskiwanej podczas stosowania 140 mg co dwa tygodnie [6,11].

Wyniki badań

Właściwości alirokumabu przetestowane zostały w trzech badaniach pierwszej fazy. Dwa z nich, będące podwójnie ślepyimi próbami, przeprowadzone zostały na zdrowych ochotnikach. Alirokumab lub *placebo* podawano dożylnie bądź podskórnie w dawkach 50,

100 i 150 mg. W kolejnym, trzecim badaniu pierwszej fazy lek podawano chorym na hiperlipidemię dziedziczną lub hipercholesterolemię niedziedziczną podanym jednocześnie leczeniu atorwastatyną lub dietą niskocholesterolową. W każdym z badań alirokumab znacząco obniżał poziom LDL odpowiednio o 39,2, 53,7 i 61,0 procent w stosunku do *placebo* [12].

W badaniach drugiej fazy oceniono wpływ alirokumabu na poprawę poziomu LDL u pacjentów leczonych statynami z wyjściowym stężeniem LDL powyżej 100 mg/dL. Alirokumab podawany był w dawkach 150, 200 i 300 mg co 4 tygodnie oraz 150 mg co 2 tygodnie. U pacjentów zaobserwowano zależny od dawki spadek LDL, nawet o 43% przy dawce 300 mg co 4 tygodnie. Największy spadek poziomu LDL zaobserwowano jednak w grupie przyjmującej 150 mg leku co 2 tygodnie – aż o 70% [13].

W innym badaniu u pacjentów z LDL > 100 mg/dL leczonych statynami przez co najmniej 7 tygodni, wykazano, że dodanie alirokumabu w dawce 150 mg co dwa tygodnie do regularnej terapii atorwastatyną (10 mg do 80 mg) pozwala bardziej obniżyć stężenie LDL u pacjentów niż podczas monoterapii statynami [14].

W grupie pacjentów z LDL > 100 mg/dL potwierdzono zależną od dawki redukcję poziomu LDL w terapii atorwastatyną i alirokumabem. Najskuteczniejsza okazała się dawka 150 mg podawana podskórnie co 2 tygodnie (o 70%). Substancja lecznicza była dobrze tolerowana. Oprócz LDL u pacjentów odnotowano spadek apolipoproteiny B oraz lipoproteiny(a) [15].

Badanie ODYSSEY ALTERNATIVE miało za zadanie sprawdzenie skuteczności działania alirokumabu u pacjentów opornych na leczenie statynami. Efektywność działania porównano z terapią ezety-mibem. Pacjenci przyjmowali alirokumab 75 mg co 2 tygodnie, ezetymib 10 mg/d lub atorwastatynę 20 mg/d przez 24 tygodnie. Dane końcowe wykazały 45% redukcję poziomu LDL w grupie leczonej alirokumabem w porównaniu z 14,6% spadkiem LDL po terapii ezetymibem [16].

W badaniu CHOICE I skupiono się na ocenie skuteczności leczenia alirokumabem w porównaniu z *placebo* u 803 chorych z niewyrównaną hipercholesterolemią. Alirokumab redukował stężenie LDL o 52% u pacjentów, którzy nie byli leczeni statynami, a o 59% u pacjentów na maksymalnych tolerowanych dawkach statyn w porównaniu do *placebo* [17].

Alirokumab okazał się być skuteczny w obniżaniu stężenia LDL u osób z rodzinną hipercholesterolemią.

Badania FH1 i FH2 wykazały, że u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią alirokumab redukował stężenie LDL o 48,8% i 48,7% w porównaniu z poziomem wyjściowym [18].

W największym dotychczas ukończonym badaniu ODYSSEY LONG TERM alirokumabem byli leczeni pacjenci z grupy wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Po 24 tygodniach terapii, różnica poziomów LDL pomiędzy grupą leczoną alirokumabem, a *placebo* wyniosła 62 procent. Analiza retrospektywna post-hoc wykazała zmniejszenie częstości powikłań sercowo-naczyniowych w grupie alirokumabu – 1,7% do 3,3% [19].

Zakończone na początku 2018 badanie ODYSSEY Outcomes (NCT01663402) oceniało wpływ terapii alirokumabem na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w ciągu 64 miesięcy. Publikacja wyników badania przewidywana jest na styczeń 2019 roku.

W kolejnym badaniu po 6 do 8 tygodniach terapii ewolokumabem zaobserwowano u zdrowych ochotników spadek poziomu LDL do 65% [20]. W badaniu GAUSS oceniano wpływ ewolokumabu na stężenie LDL u pacjentów z hipercholesterolemią, którzy nie tolerują statyn. Po 12 tygodniach kuracji ewolokumabem odnotowano spadek stężenia LDL o 51% [21]. Badanie MENDEL skupiło się na ocenie skuteczności terapii ewolokumabem u pacjentów, którzy nie byli leczeni statynami. Monoterapia tym lekiem poskutkowała znacznym obniżeniem stężenia LDL [22]. Skuteczność leczenia ewolokumabem u pacjentów z hipercholesterolemią leczonych statynami oceniono w badaniach RUTHERFORD i LAPLACE. W badaniu LAPLACE po 12 tygodniach odnotowano znaczący spadek stężenia LDL. Największą poprawą stężenia LDL, aż o 66,1%, zaobserwowano w grupie otrzymującej dawkę 140 mg co 2 tygodnie [23].

Program badań PROFICIO stanowił trzecią fazę badań klinicznych. Obejmował 20 niezależnych badań m. in. badania nad skutecznością leku u chorych z hiperlipidemią w połączeniu ze statynami (LAPLACE-2 i YUKAWA-2); z hiperlipidemią i nietolerancją statyn (GAUSS-2 i GAUSS-3); w monoterapii u pacjentów z hiperlipidemią (MENDEL-2); w hipercholesterolemii rodzinnej (RUTHERFORD-2, TAUSSIG i TESLA); z dyslipidemią pierwotną lub mieszanymi zaburzeniami lipidowymi (THOMAS-1 i THOMAS-2). Długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność ocenione zostaną w badaniach: DESCARTES, FOURIER, OSLER-2, GLAGOV i TAUSSIG.

W badaniu LAPLACE-2 po 4 tygodniach terapii statynami pacjentów zrandomizowano do grup otrzymujących ewolokumab, ezetymib lub *placebo*. Po 12 tygodniach terapia ewolokumabem pozwoliła obniżyć stężenie LDL od 66% do 75% w grupie przyjmującej lek co 2 tygodnie i od 63% do 75% w grupie przyjmującej lek co 4 tygodnie w porównaniu do *placebo*. Przy jednoczesnej terapii średnimi i wysokimi dawkami statyn, ewolokumab doprowadził do znaczącego zmniejszenia stężenia LDL – zarówno dla grupy przyjmującej lek co 2, jak i co 4 tygodnie [24].

Badanie MENDEL-2 porównało skuteczność ewolokumabu ze skutecznością ezetymibu i *placebo* w grupie pacjentów z LDL w zakresie od 100 do 190 mg/dL. Ewolokumab po 12 tygodniach terapii zredukował stężenie LDL o 57% silniej niż *placebo* i o 40% silniej niż ezetymib [25]. Badanie DESCARTES oceniało skuteczność terapii ewolokumabem (420 mg podskórnie, raz w miesiącu). Terapia ewolokumabem pozwoliła zmniejszyć stężenie LDL o 51-60% [26].

W 2015 roku EMA dopuściła alirokumab i ewolokumab do leczenia dyslipidemii. Leki są zalecane do stosowania w połączeniu z dietą niskotłuszczową oraz statynami i innymi lekami obniżającymi lipidy.

Podsumowanie

Liczne i kompleksowe badania kliniczne potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PCSK9. Sposób przyjmowania leku, czyli stosunkowo rzadkie wstrzyknięcia podskórne wydaje się być przystępny dla pacjentów i zwalnia z obowiązku pamiętania o codziennym przyjmowaniu tabletek. Poważną wadą tych nowoczesnych preparatów jest ich wysoka cena. W najbliższym czasie te przeciwciała monoklonalne prawdopodobnie nie zdołają zająć miejsca innych leków. Są natomiast znakomitym uzupełnieniem terapii w poważnych zaburzeniach lipidowych.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Andrzej Pawlik
Katedra i Zakład Fizjologii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin
☎ (+48 91) 466 16 11
✉ pawand@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo/References

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016;74(11):1234-318.
- Janikowski K, Lelonek M. Inhibitory PCSK9 — nowa terapia hipolipemizująca. *Folia Cardiologica*. 2015;52(10):178-82.
- Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(5):387-93.
- Maxwell KN, Soccio RE, Duncan EM, et al. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. *J Lipid Res*. 2003;44(11):2109-19.
- Horton JD, Shimomura I, Brown MS, et al. Activation of cholesterol synthesis in preference to fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of transgenic mice overproducing sterol regulatory element-binding protein-2. *J Clin Invest*. 1998;101(11):2331-9.
- Chaudhary R, Garg J, Shan N, et al. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol*. 2017;9(2):76-91.
- Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res*. 2007;48(4):763-7.
- Lepor NE, Kereiakes DJ. The PCSK9 Inhibitors: A novel therapeutic Target Enters Clinical Practice. *Am Health Drug Benefits*. 2015;9(8):483-9.
- Duff CJ, Scott MJ, Kirby IT, et al. Antibody-mediated disruption of the interaction between PCSK9 and the low-density lipoprotein receptor. *Biochem J*. 2009;419(3):577-84.
- Lunven C, Paehler T, Poitiers F, et al. A randomized study of the relative pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of alirocumab, a fully human monoclonal antibody to PCSK9, after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(6):297-30.
- Cicero AF, Colletti A, Borghi C. Profile of evolocumab and its potential in the treatment of hyperlipidemia. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9(2015):3073-82.
- Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1108-18.

13. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;9836(380):29-36.
14. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1891-900.
15. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2344-53.
16. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-69.
17. Roth EM, Moriarty PM, Bergeron J, et al. A phase III randomized trial evaluating alirocumab 300 mg every 4 weeks as monotherapy or add-on to statin: ODYSSEY CHOICE I. *Atherosclerosis*. 2016;254(2016):254-62.
18. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;43(36):2996-3003.
19. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-99.
20. Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, et al. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1888-98.
21. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*. 2012;308(23):2497-506.
22. Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet*. 2012;9858(380):1995-2006.
23. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012;9858(380):2007-17.
24. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-82.
25. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531-40.
26. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-Week Placebo-Controlled Trial of Evolocumab in Hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1809-19.